

**IDENTIFIKASI MODEL FARMAKOFOR TAMOXIFEN DAN
RALOXIFENE SERTA APLIKASINYA TERHADAP BEBERAPA
SENYAWA ANTAGONIS RESEPTOR ESTROGEN**



UKA KURNIA CAKRAWALA

2443012241

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2016

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri.

Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia
menerima sanksi pembatalan kelulusan
dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 29 Januari 2016



Uka Kurnia Cakrawala
2443012241

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Identifikasi Model Farmakofor Tamoxifen Dan Raloxifene Serta Aplikasinya Terhadap Beberapa Senyawa Antagonis Reseptor Estrogen** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 29 Januari 2016



Uka Kurnia Cakrawala
2443012241

**IDENTIFIKASI MODEL FARMAKOFOR TAMOXIFEN DAN
RALOXIFENE SERTA APLIKASINYA TERHADAP BEBERAPA
SENYAWA ANTAGONIS RESEPTOR ESTROGEN**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh gelar Sarjana
Farmasi Program Studi Strata I di Fakultas Farmasi Universitas Katolik
Widya Mandala Surabaya**

OLEH :

UKA KURNIA CAKRAWALA

2443012241

Telah disetujui pada tanggal 18 Maret 2016 dan dinyatakan LULUS

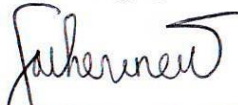
Pembimbing I,



Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si.

NIK. 241.00.0437

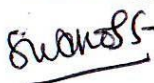
Pembimbing II,



Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt.

NIK. 241.00.0444

**Mengetahui,
Ketua Penguji**



Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.

NIP. 195210021980021001

ABSTRAK

IDENTIFIKASI MODEL FARMAKOFOR TAMOXIFEN DAN RALOXIFENE SERTA APLIKASINYA TERHADAP BEBERAPA SENYAWA ANTAGONIS RESEPTOR ESTROGEN

Uka Kurnia Cakrawala
2443012241

Kanker payudara adalah kanker yang mendominasi hampir 22% dari kasus kanker yang umumnya dialami oleh wanita. Tamoxifen dan raloxifene adalah obat yang umumnya digunakan untuk mengobati kanker payudara dan memiliki efek antagonis estrogen. Tujuan penelitian ini adalah memperoleh model farmakofor yang memiliki kualitas lebih tinggi dibandingkan model farmakofor reseptor antagonis estrogen senyawa 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene dengan menggunakan aplikasi *ligandscout* versi 3.12. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi model farmakofor yang mengacu pada model farmakofor dari senyawa 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene, kemudian melakukan skrining virtual untuk membandingkan model farmakofor hasil modifikasi 3 senyawa turunan yang diperoleh dari model farmakofor senyawa asli 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene. Parameter yang diamati antara lain % *hit rate*, %*yield*, nilai *pharmacophore fit score*, dan grafik ROC (Area Under Curve dan Enrichment Factor). Perbandingan hasil skrining model farmakofor hasil modifikasi (a,b dan c) terhadap model farmakofor 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene, menunjukkan bahwa model farmakofor (b) memiliki kategori yang unggul dalam beberapa parameter serta memiliki struktur hasil skrining model farmakofor yang mengikuti aturan *Lipinski*, yaitu senyawa ion “1-(2-(4-((6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1H-inden-3-yl) methyl) phenoxy) ethyl) piperidin-1-ium”. Selanjutnya, Senyawa ini divalidasi dengan menggunakan aplikasi Autodock untuk melihat interaksi antara ligan dengan reseptor. Reseptor yang digunakan adalah reseptor antagonis estrogen dari 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene yang diambil dari PDB dengan kode 3ERT dan 1ERR. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa model farmakofor modifikasi (b) dapat dijadikan sebagai model farmakofor yang dapat digunakan untuk menskrining senyawa reseptor antagonis estrogen lainnya untuk pengobatan kanker payudara.

Kata kunci: 4-hidroksitamoxifen, raloxifene, *ligandscout*, modifikasi model farmakofor, grafik ROC.

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF PHARMACOPHORE MODEL OF TAMOXIFEN AND RALOXIFENE AND ITS APPLICATION TOWARDS ESTROGEN RECEPTOR ANTAGONIST COMPOUND

Uka Kurnia Cakrawala
2443012241

Breast cancer is a cancer that dominate almost 22% cases which generally found in woman. Tamoxifen and raloxifene are general drugs used to prevent breast cancer with estrogen antagonist effects. The purpose of this study was to find a new pharmacophore model which has higher quality compared to pharmacophore model of antagonist estrogen receptor like 4-hydroxytamoxifen and raloxifene using ligandscout v3.12 application. This experiment involved modification of pharmacophore model from 4-hydroxytamoxifen and raloxifene models as references, and then conducted the virtual screening to compare a new modification of three derivate structures pharmacophore models which was obtained from this research with pharmacophore model of 4-hydroxytamoxifen and raloxifene. The parameters observed were %hit rate, %yield, pharmacophore fit score value, and ROC curve (Area Under Curve and Enrichment Factor). Virtual screening result compare between pharmacophore model modification (a, b, and c) against pharmacophore model of 4-hidroksitamoxife and raloxifene showed that pharmacophore model (b) had better criteria in several parameters and the structure from screening result also follow the Lipinski rule that is ionic compound “1-(2-(4-((6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-1H-inden-3-yl) methyl)phenoxy)ethyl)piperidin-1-ium”. Further, this compound developed with using autodock software for representative interaction between ligand and receptor. Receptor which used for docking were estrogen receptor antagonist from 4-hydroxytamoxifen and raloxifene which were downloaded from PDB with 3ERT and 1ERR code. Based on this study it can be concluded that pharmacophore model modification (b) can be used as pharmacophore model to screen other antagonist estrogen receptor compounds for breast cancer treatment.

Keywords: 4-hydroxytamoxifen, raloxifene, ligandscout, modification of pharmacophore modelling, ROC curve.

KATA PENGANTAR

Puji syukur Penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat, dan karuniaNya, sehingga skripsi yang berjudul **“Identifikasi Model Farmakofor Tamoxifen dan Raloxifene serta Aplikasinya terhadap beberapa Senyawa Antagonis Reseptor Estrogen”** ini dapat terselesaikan tepat pada waktunya. Pengajuan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi salah satu syarat persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini telah dapat diselesaikan tidak lepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini, dengan segala ketulusan dan kerendahan hati, saya sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua Tercinta, Papa (Samudra) dan Mama (Juliawaty) serta adik kandungku tersayang (Jimmi dan Melisa) untuk segalanya yang telah diberikan dengan penuh kasih dan sayang tanpa pamrih, moral, spiritual, dan motivasi dalam menyelesaikan pendidikan strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
2. Bapak Drs. Kuncoro Foe, Ph.D., G.Dip.Sc., Apt. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, atas sarana dan prasarana serta kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

3. Ibu Martha Ervina, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Ibu Sumi Widjaya, S.Si., Ph.D., Apt., selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, serta sebagai Penasehat Akademik maupun Wali Studi yang telah memberikan semangat, pengarahan, dan motivasi selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Ibu Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si selaku dosen pembimbing I atas segala kesabaran dan pengertiannya telah banyak memberikan saran, nasehat dan dukungan serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran dalam membimbing, mengarahkan serta memberikan petunjuk dan motivasi yang sangat berharga dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ibu Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing II atas segala kesabaran dan pengertiannya telah banyak memberikan saran, nasehat dan dukungan serta meluangkan waktu, tenaga, pikiran dalam membimbing, mengarahkan serta memberikan petunjuk dan motivasi yang sangat berharga dalam penyusunan skripsi ini.
7. Bapak Prof. Dr. Siswandono, M.S., Apt., selaku dosen penguji I atas segala pengertiannya telah banyak memberikan saran, nasehat

dan dukungan, serta memberikan petunjuk dan motivasi yang sangat berharga dalam penyusunan skripsi ini.

8. Bapak Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, selaku dosen penguji II atas segala pengertiannya telah banyak memberikan saran, nasehat dan dukungan, serta memberikan petunjuk dan motivasi yang sangat berharga dalam penyusunan skripsi ini.
9. Bapak Anang, Bapak Samuel, Mas Antok, Mas Rendy, Mas Dwi, Mas Didik, Mas Tri, Mbak Retno, Mbak Tiyas, Mbak Evi, dan Mbak Mega yang telah memberikan kesempatan dalam memperoleh ilmu pengetahuan selama kuliah di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
10. Teman satu tim “Farmasi Komputasi” yaitu Rio Korebima yang menjadi teman diskusi dalam menyukkseskan penyusunan skripsi ini.
11. Teman-teman seperjuangan kuliah “*The Rempongz*” yang terdiri dari Apriana Bukarim, Angga Mardiansa, Ruswita Novitasari, Carolina M.S. Naur, Stevanus B.B.T., Chatryne Putri Sinaga, Elisabeth Wulandari, I Made Dwi Indra Utama, Ingrid Valentina, Martha Tiffania L.B., I Putu Wahyu Pradipta, Olivia P.M. Tanamal, Maria Fenni Kioek dan Morisia H.W.
12. Teman-teman sepermainan “UKM RANGERS” angkatan 2012 dari berbagai fakultas yang terdiri dari Rizqi Hufa, Bunga Rahayu, Jessy Novita D., Joshua Reynaldi P., Marcel Prilano, Carlsen Permadi, Natasha Shannon, Atika Hendra, dan Annisa Alfa yang sudah menemani dalam keadaan susah maupun senang.

13. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012, yang telah lulus terlebih dahulu maupun yang masih memperjuangkan skripsinya. Semoga sukses dan tetap semangat.
14. Teman-teman Unit Kegiatan Mahasiswa I yang telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk tumbuh dan berkembang selama menempuh pendidikan di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
15. Teman-teman dan Staf BAAK yang telah memberikan sarana, tempat bernaung, tempat bermain dan motivasi dalam pengerjaan skripsi ini.
16. Semua pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

Skripsi ini masih jauh dari sempurna dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Oleh sebab itu diharapkan saran dan kritik dari semua pihak yang dapat menunjang naskah ini sehingga dapat lebih sempurna. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan wawasan dan manfaat bagi masyarakat luas khususnya bagi dunia kefarmasian.

Surabaya, 02 Maret 2016

Uka Kurnia Cakrawala
2443012241

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
Bab	
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Kanker	7
2.2 Hormon	7
2.2.1. Mekanisme Kerja Hormon yang Berikatan dengan Reseptor Permukaan Sel	8
2.2.2. Hormon Estrogen dan <i>Estrogen Receptor</i> (ER)	9
2.3 Tamoxifen	10
2.4 Raloxifene	11
2.5 <i>Ligandscout</i>	12
2.5.1. <i>Protein Data Bank</i>	13

2.5.2. <i>Directory of Usefu Decoy (DUD)</i>	13
2.5.3. <i>Farmakofor</i>	14
2.5.4. <i>Virtual Screening</i>	14
2.5.5. <i>%Yield</i>	15
2.5.6. <i>%Hit Rate</i>	15
2.5.7. <i>Receiving Operating Curve (ROC)</i>	16
2.5.8. <i>Autodock</i>	17
3. METODOLOGI PENELITIAN	18
3.1 <i>Jenis Penelitian</i>	18
3.2 <i>Bahan dan Alat Penelitian</i>	18
3.2.1. <i>Bahan Penelitian</i>	18
3.2.2. <i>Alat Penelitian</i>	21
3.3 <i>Metode Penelitian</i>	21
3.3.1. <i>Variabel Penelitian</i>	21
3.3.2. <i>Uraian Metode dan Pengumpulan Data</i>	21
3.4 <i>Tahapan Penelitian</i>	24
3.4.1. <i>Preparasi Protein</i>	24
3.4.2. <i>Preparasi Ligan</i>	25
3.4.3. <i>Tahap Desain Model Farmakofor dan Skrining</i> <i>yang diperoleh terhadap Database</i>	26
3.4.4. <i>Docking</i>	27
3.5 <i>Analisis Data</i>	29
4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
4.1 <i>Analisis Model Farmakofor 4-Hidroksitamoxifen</i>	30
4.2 <i>Analisis Model Farmakofor Raloxifene</i>	32
4.3 <i>Modifikasi Model Farmakofor</i>	34

4.4 Validasi Model Farmakofoor	37
4.5 <i>Pharmacophore fit score, Enrichment Factor, %Hit</i> <i>Rate, dan %Yield</i>	40
4.6 Analisa ROC dari Model Farmakofoor	43
4.7 Hasil Perbandingan Model Farmakofoor Modifikasi terhadap Model Farmakofoor Senyawa Asli 4- Hidroksitamoxifen dan Raloxifene	45
5. KESIMPULAN DAN SARAN	52
5.1 Kesimpulan	52
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1. Tamoxifen	10
2.2. Raloxifene	11
2.3. Kurva <i>Receiving Operating Curve</i> (ROC)	16
4.1. Interaksi Reseptor Antagonis Estrogen dengan Ligan 4-Hidroksitamoxifen yang diunduh dari PDB dengan Kode 3ERT	30
4.2. Tampilan Sisi Aktif Resepor Estrogen Alfa Manusia pada Domain Pengikatan Ligan yang Berinteraksi dengan 4-Hidroksitamoxifen	31
4.3. Model Farmakofofor 4-Hidroksitamoxifen	32
4.4. Tampilan Makromolekul Protein dan Posisi Ligan dari Raloxifene yang diunduh dari PDB dengan Kode 1ERR	33
4.5. Tampilan Sisi Aktif Reseptor Estrogen Manusia pada Domain Pengikatan Ligan yang Berinteraksi dengan Raloxifene dari PDB dengan kode 1ERR	33
4.6. Model Farmakofofor Raloxifene	34
4.7. Modifikasi Model 4-Hidroksitamoxifen dan Raloxifene dengan Teknik <i>Generated Shared Featured Pharmacophore</i>	35
4.8. Model Farmakofofor	36
4.9. Perbandingan Model Farmakofofor Senyawa 1) 4-Hidroksitamoxifen 2) Raloxifene 3) Pemodelan Farmakofofor Menggunakan Teknik “ <i>Generated Shared Featured Pharmacophore</i> ” yang dikategorikan Berdasarkan Nilai	

	<i>Pharmacophore Fit Score</i> Tertinggi Senyawa Aktif dari <i>Database</i> Reseptor Antagonis Estrogen.....	38
4.10.	Perbandingan Model Farmakofor Senyawa dengan Teknik Pemodelan Farmakofor <i>Align Selected Element (by Features)</i> 4) Modifikasi a 5) Modifikasi b 6) Modifikasi c yang dikategorikan Berdasarkan Nilai <i>Pharmacophore Fit Score</i> Tertinggi Senyawa Aktif dari <i>Database</i> Reseptor Antagonis Estrogen.....	39
4.11.	Perbandingan Nilai AUC dari Kurva ROC Berbagai Model Farmakofor yang dikerjakan dalam Penelitian.....	44
4.12.	Struktur senyawa hasil skrining dari modifikasi model farmakofor (b) yang selanjutnya dirujuk sebagai senyawa (x).....	47
4.13.	Perbandingan interaksi hasil docking dengan interaksi dari database hasil penelitian yang ada di PDB.....	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
4.1 Perbandingan parameter model farmakofor hasil modifikasi dengan model farmakofor senyawa asli 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene	41
4.2 Parameter pembanding 4-hidroksitamoxifen dan raloxifene	48
4.3 Perbandingan asam-asam amino dari protein antagonis reseptor	50

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

1	Hasil Skirining Virtual Model Farmakofoor	58
---	-------------------------------------------------	----

Tabel

L.1.1	Hasil skirining virtual model farmakofoor 4-hidroksitamoxifen terhadap database senyawa antagonis reseptor estrogen (scoring function: pharmacophore-fit; screening mode: match all query features; retrieval mode: get best matching conformation).....	58
L.1.2	Hasil skirining virtual model farmakofoor raloxifene terhadap database senyawa antagonis reseptor estrogen (scoring function: pharmacophore-fit; screening mode: match all query features; retrieval mode: get best matching conformation).....	58
L.1.3	Hasil skirining virtual model farmakofoor dengan menggunakan teknik “ <i>generated shared featured pharmacophore</i> ” terhadap database senyawa antagonis reseptor estrogen (scoring function: pharmacophore-fit; screening mode: match all query features; retrieval mode: get best matching conformation).....	59
L.1.4	Hasil skirining virtual model farmakofoor modifikasi (a) dengan menggunakan teknik “ <i>align selected element (by features)</i> ” terhadap database senyawa antagonis reseptor estrogen (scoring function: pharmacophore-fit; screening mode: match all query features; retrieval mode: get best matching conformation).....	60

L.1.5 Hasil skrining virtual model farmakofor modifikasi (b) dengan menggunakan teknik “ <i>align selected element (by features)</i> ” terhadap database senyawa antagonis reseptor estrogen (scoring function: pharmacophore-fit; screening mode: match all query features; retrieval mode: get best matching conformation).....	60
L.1.6 Hasil skrining virtual model farmakofor modifikasi (b) dengan menggunakan teknik “ <i>align selected element (by features)</i> ” terhadap database senyawa antagonis reseptor estrogen (scoring function: pharmacophore-fit; screening mode: match all query features; retrieval mode: get best matching conformation).....	62